

10

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-226289

(43)Date of publication of application : 21.08.2001

(51)Int.Cl.

A61K 38/44

A23L 1/30

A61K 38/16

A61P 1/16

(21)Application number : 2000-038486

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO LTD

(22)Date of filing : 16.02.2000

(72)Inventor : TANAKA MIYAKO  
MORITA YUKIKAZU  
KAWAKAMI HIROSHI

(54) HEPATIC FUNCTION AMELIORATIVE AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain medicine or a food and beverage possessing high safety, capable of daily being ingested and exhibiting hepatic function ameliorative effect.

SOLUTION: The hepatic function ameliorative agent is obtained by including lactoperoxidase and/or lactoferrin as active ingredients and the food and beverage exhibiting hepatic function ameliorative effect are obtained by formulating lactoperoxidase and/or lactoferrin to the food and beverage.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁（J P）(12)公 開 特 許 公 報（A）(11)特許出願公開番号  
特開2001－226289  
（P2001－226289A）  
(43)公開日 平成13年 8 月21日 (2001. 8. 21)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>識別記号F Iテマコード\*(参考)  
A 6 1 K 38/44A 2 3 L 1/30Z 4 B 0 1 8  
A 2 3 L 1/30A 6 1 P 1/164 C 0 8 4  
A 6 1 K 38/16A 6 1 K 37/50  
A 6 1 P 1/1637/14

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L （全 4 頁）

(21)出願番号	特願2000－38486(P2000－38486)	(71)出願人	000006699 雪印乳業株式会社 北海道札幌市東区苗穂町 6 丁目 1 番 1 号
(22)出願日	平成12年 2 月16日 (2000. 2. 16)	(72)発明者	田中 都 埼玉県所沢市緑町 4 丁目32－15 トリー ト・ウェルマンション303
		(72)発明者	森田 如一 埼玉県川越市大袋新田846－11 けやき寮
		(72)発明者	川上 浩 埼玉県川越市藤間204－ 5
		Fターム(参考)	4B018 LB07 LE01 MD27 MD90 ME14 MF02 MF08 4C084 AA02 BA44 CA38 DC23 NA14 ZA752

(54)【発明の名称】 肝機能改善剤

(57)【要約】

【課 題】 安全性が高く日常的に摂取が可能な肝機能改善作用を有する薬剤や飲食品を提供する。

【解決手段】 ラクトパーオキシダーゼ及び／又はラクトフェリンを肝機能改善剤の有効成分とし、また、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はラクトフェリンを飲食品に配合して肝機能改善作用を付与する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ラクトパーオキシダーゼ及び／又はラクトフェリンを有効成分とすることを特徴とする肝機能改善剤。

【請求項2】 ラクトパーオキシダーゼ及び／又はラクトフェリンを配合して肝機能改善作用を付与した飲食品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ラクトパーオキシダーゼやラクトフェリンを有効成分とする肝機能改善剤に関する。また、本発明はラクトパーオキシダーゼやラクトフェリンを配合して肝機能改善作用を付与した飲食品に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、食生活の欧米化に伴い、脂肪、特に動物性脂肪摂取量の増加、また、それに伴うコレステロール摂取量の増加が顕著である。さらに、栄養バランスの偏りやアルコール摂取などにより、代謝を司る肝臓への負担は大きくなっている。肝臓は、循環機能、排泄機能、代謝機能、保護・解毒機能及び血液学的機能を有しており、そのいずれかの機能に障害が生じると、疲労感、倦怠感、食欲不振、黄疸及び微熱を始めとする肝機能障害に特有の諸症状が顕現することとなる。

【0003】 一方、ラクトパーオキシダーゼは、乳中に存在し、ヘム鉄を含む分子量約8万の糖タンパク質であるが、その詳細な構造は未だ明らかにされていない。ラクトパーオキシダーゼの利用に関しては、老化防止剤

(特開平5-124980号公報)、低う蝕栄養組成物(特開平9-107917号公報)、動物の皮膚病治療剤(特開平7-233086号公報)などが知られているが、肝機能改善作用を有することは未だ明らかにされておらず、肝機能を改善する目的では利用されていない。また、ラクトフェリンは、乳中に存在する分子量約8万の糖タンパク質であり、2つの領域(NローブとCローブ)を有し、それぞれが1原子の鉄をキレート結合する性質を持つ。ラクトフェリンの利用に関しては、歯周病の治療・予防用医薬組成物(特開平5-279266号公報)、生体防御能賦活剤

(特開平6-145068号公報)、感染防御剤(特開平10-259137号公報)等が知られているが、肝機能改善作用を有することは未だ明らかにされておらず、肝機能を改善する目的では利用されていない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、肝機能障害の改善という観点で、安全性が高く日常的に摂取が可能な薬剤や飲食品を提供することを課題とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、肝機能障害の改善や肝機能低下の予防に有効な物質を探索している過程で、ラクトパーオキシダーゼとラクトフェリンに

肝機能改善の有効な作用があることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、四塩化炭素を用いてラットに肝機能障害を生じせしめ、その変動する血清中の生化学マーカー値を改善の指標として、肝機能改善作用を有する物質を探索した結果、ラクトパーオキシダーゼ及びラクトフェリンにその作用があることを確認した。

## 【0006】

【発明の実施の形態】 以下、本発明を詳細に説明する。本発明で使用されるラクトパーオキシダーゼ及びラクトフェリンは、牛乳、人乳、山羊乳、羊乳等の哺乳動物の乳を原料とするものである。ラクトパーオキシダーゼ及びラクトフェリンは、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸を多く含み、総称して塩基性タンパク質と呼ばれることもある。この塩基性タンパク質は、脱脂乳や乳清等の乳原料を陽イオン交換樹脂を用いて精製することで得ることができる。乳からラクトパーオキシダーゼやラクトフェリンをそれぞれ分離、精製した後、必要量に応じてそれぞれを配合することもできるが、特に、牛乳の脱脂乳や乳清を原料として得られるラクトパーオキシダーゼ及びラクトフェリンを含む塩基性タンパク質画分を利用することが、経済性の面等から好ましい。

【0007】 この塩基性タンパク質画分を得る方法としては、乳又は乳由来の原料を陽イオン交換体に接触させて塩基性タンパク質を吸着させた後、この陽イオン交換体に吸着した塩基性タンパク質画分を、pH5を越え、イオン強度0.5を越える溶出液で溶出して得る方法(特開平5-202098号公報)、アルギン酸ゲルを用いて得る方法(特開昭61-246198号公報)、無機多孔性粒子を用いて乳清から得る方法(特開平1-86839号公報)、硫酸化エステル化合物を用いて乳から得る方法(特開昭63-255300号公報)等が知られており、本発明では、このような方法で得られた塩基性タンパク質画分を用いることができる。

【0008】 ラクトパーオキシダーゼ及びラクトフェリンは、肝機能改善剤中においては、それぞれを単独で配合するのではなく、併用して配合することがさらに好ましく、併用することによって、より強い肝機能改善作用を発揮することができる。

【0009】 本発明者らは、成人において、固形物換算でラクトパーオキシダーゼを0.1mg/日以上、及び固形物換算でラクトフェリンを0.1g/日以上摂取することが望ましいことを確認している。したがって、ラクトパーオキシダーゼ及びラクトフェリンについては、肝機能改善作用を付与した飲食品に固形物換算でラクトパーオキシダーゼを0.1mg/100g以上、及び固形物換算でラクトフェリンを0.1g/100g以上配合することが望ましい。

【0010】 本発明の肝機能改善剤においては、ラクトパーオキシダーゼやラクトフェリンを単独で用いてもよく、また、他の成分といっしょに用いてもよく、使用目的や方法等に応じて、粉末状、液状、タブレット状等の

形状に製剤化すればよい。

【0011】また、本発明の肝機能改善剤については、栄養組成物の形態として、タンパク質、糖質、脂質、ビタミン類及びミネラル類等を主成分として構成することもできる。

【0012】タンパク質としては、カゼイン、乳清タンパク質濃縮物(WPC)、乳清タンパク質分離物(WPI)、 $\alpha$ s-カゼイン、 $\beta$ -カゼイン、 $\alpha$ -ラクトアルブミン及び $\beta$ -ラクトグロブリン等の乳タンパク質分画物、大豆タンパク質や小麦タンパク質等の植物タンパク質等を挙げることができ、さらには、これらのタンパク質を酸や酵素で処理して、ペプチドあるいは遊離アミノ酸の形態で用いてもよい。なお、遊離アミノ酸は、窒素源としての他に、特定の生理作用を付与するために用いることもでき、それらのアミノ酸としては、タウリン、シスチン、システイン、アルギニン、グルタミン等を挙げることができる。これらのタンパク質やペプチド、あるいは遊離アミノ酸は、栄養組成物の固形分当たり5〜30重量%配合することが好ましい。

【0013】糖質としては、デンプン、可溶性多糖類、デキストリン、ショ糖、乳糖、麦芽糖、ぶどう糖等や、ガラクトシルラクトース、フラクトオリゴ糖、ラクチュロース等のオリゴ糖、あるいは人工甘味料等を挙げることができる。糖質は、栄養組成物の固形分当たり、40〜80重量%配合することが好ましい。

【0014】脂質としては、乳脂肪、ラード、牛脂及び魚油等の動物性油脂、大豆油、菜種油、コーン油、月見草油、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)及び綿実油等の植物性油脂、さらには、それらの分別油、水添油、エステル交換油等を挙げることができる。脂質は、栄養組成物の固形分当たり40重量%以下配合することが好ましい。

【0015】ビタミン類及びミネラル類については、食品衛生法に基づく指定添加物(施行規則別表第2に収載の添加物)及び既存添加物(既存添加物名簿に収載の添加物)のビタミン類及びミネラル類を用いればよい。ビタミン類の具体例としては、ビタミンA、ビタミンB類、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK類、葉酸、パントテン酸、 $\beta$ -カロチン、ニコチン酸アミド、ビオチン、イノシトール、コリン等を挙げることができ、栄養組成物の固形分当たり0.01〜5重量%配合することが好ましい。また、ミネラル類の具体例としては、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、リン、塩素、鉄、銅、亜鉛、ヨウ素、マンガン、セレン、フッ素、クロム、モリブデン等を挙げることができる。栄養組成物の固形分当たり0.001〜5重量%配合することが好ましい。

【0016】さらに、本発明の肝機能改善作用を付与した飲食品としては、チーズ、バター及び発酵乳等の乳食

品、乳飲料、ドリンクヨーグルト、コーヒー飲料及び果汁等の飲料、ゼリー、プリン、クッキー、ビスケット及びウエハース等の菓子、さらには、冷凍食品等の各種飲食品が挙げられる。次に、実施例を示して本発明を詳細に説明する。

【0017】

【実施例1】(肝機能改善剤の製造)牛乳由来のラクトパーオキシダーゼ(シグマ社製) 0.1mg、及び牛乳由来のラクトフェリン(シグマ社製) 100mgに、含水結晶ぶどう糖 93.4g、炭酸カルシウム5g、シュガーエステル1g、香料0.5gを加え、混和した後、タブレット状に打錠し、肝機能改善剤を製造した。

【0018】

【実施例2】(肝機能改善作用を付与した乳飲料)脱脂乳をCMセファロース(ファルマシア社製)に接触させ、吸着した画分を1Mの食塩水で溶出し、電気透析を行って脱塩した後、濃縮及び凍結乾燥することにより得た塩基性タンパク質画分を、1当たり1gとなるように生乳に添加し、圧力120kg/cm<sup>2</sup>でホモゲナイズした後、120℃で4秒間加熱殺菌して、肝機能改善作用を付与した乳飲料を製造した。なお、この乳飲料には、100ml当たりラクトパーオキシダーゼ12mg及びラクトフェリン12mgが含まれていた。

【0019】

【実施例3】(肝機能改善作用を付与したヨーグルト)脱脂粉乳を固形率12%となるように水に溶解し、90℃で20分間加熱殺菌した後、25℃に冷却し、乳酸菌であるラクトバチルス・アシドフィルス(*L.acidophilus*)とストレプトコッカス・サーモフィルス(*S.thermophilus*)を接種した。そして、乳酸酸度が1.0%、pHが4.3になった時点で5℃に冷却した。さらにチーズホエーをCMセファロース(ファルマシア社製)に接触させ、吸着した画分を1Mの食塩水で溶出し、電気透析を行って脱塩した後、濃縮及び凍結乾燥することにより得た塩基性タンパク質画分1.5gを添加した。このようにして調製したスターターカルチャーを、115℃で2秒間加熱殺菌した脂肪率3.5%の生乳に5重量%接種し、発酵及び冷却を常法に従って行い、肝機能改善作用を付与したヨーグルトを製造した。なお、このヨーグルトには、100g当たりラクトパーオキシダーゼ12mg及びラクトフェリン12mgが含まれていた。次に、動物実験により効果を確認した試験例を示す。

【0020】

【試験例1】動物用飼料として、表1に示す4種の試験食を作成した。なお、ラクトパーオキシダーゼはLP0と表示し、ラクトフェリンはLFと表示した。

【0021】

【表1】

動物用飼料組成 (g/100g)				
	対照食	LPO 食	LF 食	LPO・LF 食
カゼイン	20	20	20	20
コーンスターチ	15	15	15	15
セルロース	5	5	5	5
コーン油	5	5	5	5
ショ糖	50.2	50.1999	50.1	50.0999
DL-メチオニン	0.3	0.3	0.3	0.3
ミネラル混合物*	3.5	3.5	3.5	3.5
ビタミン混合物*	1	1	1	1
牛乳由来 LPO#	—	0.0001	—	0.0001
牛乳由来 LF#	—	—	0.1	0.1

\*;オリエンタル酵母社製

#;シグマ社製

【0022】肝機能障害モデルラットは、常法に従って、四塩化炭素を用いて作成した。すなわち、4週齢SD系雄ラットを1群8匹に分け、24時間絶食後、1ml/kg用量で10%四塩化炭素溶液 (v/v, パナセート 800) を腹腔内投与して作成した。このモデルラットに、表1に組成を示した動物用飼料を与え、4週間飼育した後、血清中

のグルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) 活性及びグルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) 活性を測定することで、肝機能改善作用を評価した。その結果を表2に示す。

【0023】

【表2】

	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)
対照食群	279.1 ± 74.68	113.3 ± 23.77
LPO 食群	215.6 ± 33.84*	92.0 ± 7.29*
LF 食群	200.0 ± 28.45*	81.9 ± 8.27*
LPO・LF 食群	190.3 ± 23.37*	78.9 ± 6.24*

数値は平均値±標準偏差を示す

\* は、対照食群に比べ、有意差があることを示す (p<0.05)

【0024】これによると、血清中のGOT活性及びGPT活性は、対照食群に比べ、LPO食群、LF食群及びLPO・LF食群で有意に低下していることが認められ、肝機能改善作用を有することがわかった。

【0025】

【発明の効果】本発明に使用するラクトパーオキシダー

ゼ及びラクトフェリンは、四塩化炭素による急性の肝機能障害に対して肝機能改善作用を有するだけでなく、安全性が高いので、それらを配合した本発明の肝機能改善剤及び肝機能改善作用を付与した飲食品は、長期的摂取が可能で、肝機能の改善に有用である。